



## AUSLEGESCHRIFT 1109678

H 37832 IVb/12 o

ANMELDETAG: 9. NOVEMBER 1959

BEKANNTMACHUNG

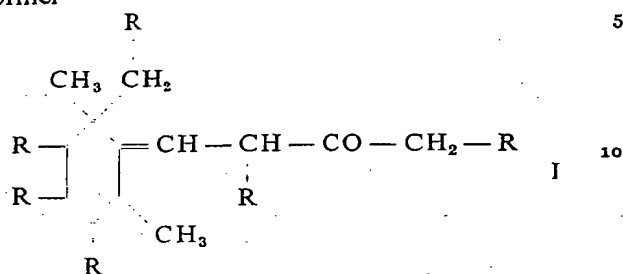
DER ANMELDUNG

UND AUSGABE DER

AUSLEGESCHRIFT: 29. JUNI 1961

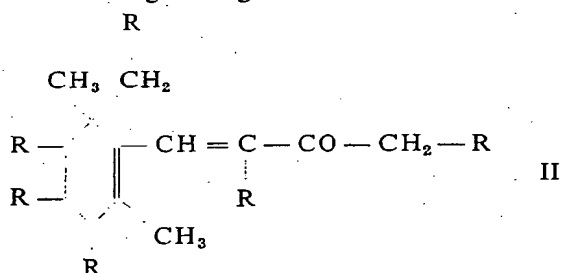
1

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von neuen, zur Verwendung als Riechstoffe geeigneten ungesättigten Ketonen der allgemeinen Formel



worin die mit R bezeichneten Substituenten Wasserstoff oder niedrigere Alkylgruppen darstellen, die im folgenden als Retrojononverbindungen bezeichnet werden.

Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R dieselbe Bedeutung wie oben besitzt, in bekannter Weise in einen Enolester oder Enoläther überführt und diese in üblicher Weise hydrolysiert.

Die als Ausgangsmaterialien für das erfindungsgemäße Verfahren verwendbaren Ketone der allgemeinen Formel II gehören der bekannten Gruppe von  $\beta$ -Jonon und dessen Substitutionsprodukten an. Als Beispiele solcher Verbindungen können die folgenden genannt werden:  $\beta$ -Jonon,  $\beta$ -Iren, 4-[2,6-Dimethyl-6-äthylcyclohexen-(1)-yl-(1)]-buten-(3)-on-(2), 4-[2,6-Dimethyl-6-isobutylcyclohexen-(1)-yl-(1)]-buten-(3)-on-(2), 4-[2,6,6-Trimethylcyclohexen-(1)-yl-(1)]-3-methylbuten-(3)-on-(2) und 5-[2,6,6-Trimethylcyclohexen-(1)-yl-(1)]-4-methylpenten-(4)-on-(3).

Die Überführung der Ketone der allgemeinen Formel II in ihre Enolester erfolgt zweckmäßig durch Behandlung mit niederen aliphatischen Carbonsäureanhydriden in Gegenwart von sauren Kondensationsmitteln, wie p-Toluolsulfonsäure oder Zinkchlorid, oder von Alkali- oder Erdalkalisalzen niederer ali-

Verfahren zur Herstellung  
von ungesättigten Ketonen  
mit wertvollen Riechstoffeigenschaften

Anmelder:

F. Hoffmann-La Roche & Co.  
Aktiengesellschaft,  
Basel (Schweiz)

Vertreter: Dr. G. Schmitt, Rechtsanwalt,  
Lörrach (Bad.), Friedrichstr. 3

Beanspruchte Priorität:

Schweiz vom 12. Dezember 1958

Dr. Waldemar Guex, Bottmingen,  
und Dr. Marc Montavon, Basel (Schweiz),  
sind als Erfinder genannt worden

2

phatischer Säuren, z. B. von Natrium- oder Calciumacetat. Man kann das Ausgangsketon auch in Gegenwart von sauren Kondensationsmitteln mit einem Enolester eines tiefersiedenden Ketons erwärmen, wobei unter ständigem Entfernen des tiefersiedenden Ketons der Enolester des Ausgangsketons entsteht. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die Ausgangsketone mit Isopropenylacetat in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure unter ständigem Abdestillieren des frei werdenden Acetons auf 100 bis 140°C erhitzt. Man erhält so weitgehend reine Enolester in sehr guter Ausbeute als gelbliche Öle, die im UV-Spektrum charakteristische Absorptionsmaxima aufweisen. Für die weitere Verarbeitung ist eine besondere Reinigung, z. B. durch Destillation, nicht unbedingt erforderlich.

Die Hydrolyse der gebildeten Enolester erfolgt unter milden Bedingungen durch Behandlung mit einer wäßrigen Lösung eines Alkali- und Erdalkalihydroxydes, -carbonates oder -bicarbonates. Um ein homogenes Reaktionsgemisch zu erhalten, kann man ein mit Wasser mischbares Lösungsmittel, wie Methylalkohol, Äthylalkohol oder Dioxan, zugeben. Vor-

109 619/447

zugsweise werden die Enolester mit Natriumcarbonat in 90%igem wäßrigem Methylalkohol einige Stunden gekocht.

Zwecks Überführung der Ausgangsketone in ihre Enoläther behandelt man diese beispielsweise mit einem Orthoester in Gegenwart eines sauren Kondensationsmittels, wie Schwefelsäure, Phosphorsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Bortrifluoridätherat. Besonders geeignet sind die Orthoester niederer aliphatischer Säuren mit niederen aliphatischen Alkoholen, vorzugsweise der Orthoameisensäuremethyl-, äthyl- oder n-butylester. Die Umsetzung wird zweckmäßig in Gegenwart eines Verdünnungsmittels, wie Dioxan, vorgenommen. Unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen gehen die intermediär gebildeten Acetale unmittelbar durch Abspaltung eines Mols Alkohol in die entsprechenden Enoläther über. Die Alkoholabspaltung kann auch als gesonderte Verfahrensstufe erfolgen, wobei man die gebildeten Acetale beispielsweise mit Phosphorpentoxyd in Gegenwart einer organischen Base behandeln kann. Die erhaltenen Enoläther sind gelbliche, destillierbare Öle, die im UV-Spektrum charakteristische Absorptionsmaxima aufweisen.

Die gebildeten Enoläther werden zweckmäßig in an sich bekannter Weise in wäßrigem Milieu und unter schwach sauren Bedingungen hydrolysiert. Hierzu eignen sich besonders Phosphorsäure und organische Säuren, wie Essigsäure oder p-Toluolsulfonsäure. Man kann dem Reaktionsgemisch ein mit Wasser mischbares Lösungsmittel, wie Methylalkohol, Äthylalkohol, Aceton oder Dioxan, zugeben, um ein homogeneres Reaktionsgemisch zu erhalten. Vorzugsweise werden die Enoläther in Acetonlösung in Gegenwart von einer der erwähnten Säuren hydrolysiert.

Die Überführung von Carbonylverbindungen in ihre Enolester bzw. -äther mittels Carbonsäureanhydriden oder Orthoestern in Gegenwart von sauren Kondensationsmitteln wie auch die Spaltung von Enolestern und -äthern unter alkalischen bzw. sauren Bedingungen sind an sich bekannte Reaktionen. Hingegen lag es keineswegs auf der Hand, daß bei Anwendung dieser Reaktionen auf  $\beta$ -Jonone der allgemeinen Formel II Retrojonone der allgemeinen Formel I entstehen würden. Vielmehr mußte doch damit gerechnet werden, daß bei der rückläufigen Reaktion, welche die Hydrolyse der primär erhaltenen Enolester und -äther im vorliegenden Zusammenhang darstellt, nicht nur die veresterte bzw. verätherte Hydroxygruppe in die ursprüngliche Oxogruppe zurückverwandelt, sondern auch die Kohlenstoffdoppelbindungen in den ursprünglichen Zustand der Konjugation zur CO-Doppelbindung rückverschoben und damit wieder Verbindungen der  $\beta$ - oder eventuell der  $\alpha$ -Jononreihe erhalten würden. Insbesondere mußte bei der unter alkalischen Bedingungen durchgeführten Hydrolyse der Enolester damit gerechnet werden, daß sich das C=C-Doppelbindungssystem des Esters wiederum zu demjenigen des Ausgangsketons isomerisieren würde.

Die nach dem vorliegenden Verfahren erhältlichen Retrojononverbindungen stellen eine neue und interessante Riechstoffklasse dar, die sich durch ihre an Veilchen erinnernden Geruchsnoten auszeichnen.

#### Beispiel 1

Eine Mischung von 673 g  $\beta$ -Jonon, 700 g Isopropenylacetat und 3,5 g p-Toluolsulfonsäure wird in einem mit Fraktionieraufsatz versehenen Kolben so

lange erhitzt, bis kein Aceton mehr abdestilliert. Nach dem Abkühlen verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Äther, wäscht es mit Wasser neutral, trocknet es mit Natriumsulfat und dampft es ein. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert, wobei man 690 g 4-[2,6,6-Trimethylcyclohexen-(2)-yliden-(1)]-2-acetoxybuten-(2) ( $\beta$ -Jononenolacetat) erhält. Siedepunkt 105 bis 111°C/0,2 mm Hg;  $n_D^{25} = 1,5370$ ; UV-Maximum in Äthanol bei 278 m $\mu$ ;  $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 1262$ .

117 g  $\beta$ -Jononenolacetat werden in 1100 ml 90%igem Methanol gelöst und in Gegenwart von 50,4 g Natriumbicarbonat 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Wasser und zieht es mit Petroläther aus. Man wäscht die organische Phase mit Wasser neutral, trocknet sie mit Natriumsulfat und dampft sie ein. Nach der Destillation im Hochvakuum erhält man 84,6 g 4-[2,6,6-Trimethylcyclohexen-(2)-yliden-(1)]-butanon-(2); (Retrojonon; Siedepunkt 83 bis 85°C/0,2 mm Hg;  $n_D^{25} = 1,514$ ; Schmelzpunkt des Semicarbazons 167°C; UV-Maximum in Äthanol bei 238 m $\mu$ ;  $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 935$ , Nebenmaximum bei 235 m $\mu$ ).

#### Beispiel 2

Durch Umsetzen von 206 g  $\beta$ -Iron mit 200 g Isopropenylacetat in Gegenwart von 1 g p-Toluolsulfonsäure nach den Angaben im Beispiel 1 erhält man 210 g 4-[2,5,6,6-Tetramethylcyclohexen-(2)-yliden-(1)]-2-acetoxybuten-(2); ( $\beta$ -Ironenolacetat; Siedepunkt 110 bis 120°C/0,8 bis 0,9 mm Hg;  $n_D^{25} = 1,540$ ; UV-Maximum in Äthanol bei 277 m $\mu$ ;  $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 930$ ).

Eine Mischung von 190 g  $\beta$ -Ironenolacetat, 65 g Natriumbicarbonat und 1800 ml 90%igem Methanol wird 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt und das erhaltene Reaktionsgemisch wie im Beispiel 1 aufgearbeitet. Man erhält 125 g 4-[2,5,6,6-Tetramethylcyclohexen-(2)-yliden-(1)]-butanon-(2); (Retroiron; Siedepunkt 101 bis 104°C/0,6 mm Hg;  $n_D^{25} = 1,512$ ; UV-Maximum in Äthanol bei 232 m $\mu$ ;  $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 630$ ).

#### Beispiel 3

21 g Isomethyl- $\beta$ -jonon werden in Gegenwart von 0,1 g Äthansulfonsäure wie im Beispiel 1 mit 20 g Isopropenylacetat umgesetzt. Man erhält 20,5 g 4-[2,6,6-Trimethylcyclohexen-(2)-yliden-(1)]-3-methyl-2-acetoxybuten-(2) (Isomethyl- $\beta$ -jononenolacetat; Siedepunkt 80 bis 85°C/0,1 mm Hg;  $n_D^{25} = 1,532$ ; UV-Maximum in Äthanol bei 280 m $\mu$ ;  $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 890$ ).

18 g Isomethyl- $\beta$ -jononenolacetat werden wie im Beispiel 1 mit 7 g Natriumbicarbonat und 190 ml 90%igem Methanol umgesetzt. Man erhält 13 g 4-[2,6,6-Trimethylcyclohexen-(2)-yliden-(1)]-3-methylbutanon-(2) (Isomethylretrojonon; Siedepunkt 55 bis 60°C/0,05 mm Hg;  $n_D^{25} = 1,510$ ; UV-Maximum in Äthanol bei 230 m $\mu$ ;  $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 600$ ).

#### Beispiel 4

100 g 4-[2,6-Dimethyl-6-äthylcyclohexen-(1)-yl]-buten-(3)-on-(2), 72 ml Isopropenylacetat und 0,5 g p-Toluolsulfonsäure werden im Ölbad unter Abdestillieren von Aceton auf 100 bis 140°C erhitzt. Man arbeitet das Reaktionsgemisch wie im Beispiel 1 auf und erhält 120 g 4-[2,6-Dimethyl-6-äthylcyclohexen-(2)-yliden]-2-acetoxybuten-(2) als ölige Substanz mit einer Brechung  $n_D^{25} = 1,5310$ . Bei der Destillation im Hochvakuum erhält man als Hauptfraktion 102 g reine Substanz (Siedepunkt 80 bis 85°C/0,03 mm Hg;  $n_D^{25} = 1,5320$ ; UV-Maximum bei 278 m $\mu$ ;  $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 688$ ).

36 g des erhaltenen Enolacetates, 15 g Natriumbicarbonat und 330 ml 90%iges Methanol werden gemäß den Angaben im Beispiel 1 umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 24 g 4-[2,6-Dimethyl-6-äthylcyclohexen-(2)-yliden]-butanon-(2); (Siedepunkt 70 bis 75°C/0,05 mm Hg;  $n_D^{25} = 1,5090$ ; UV-Maximum in Äthanol bei 232 m $\mu$ ;  $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 600$ ).

#### Beispiel 5

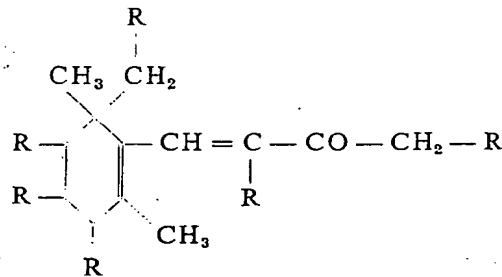
Eine Mischung von 19,2 g  $\beta$ -Jonon, 16,3 g Orthoameisensäureäthylester und 20 ml Dioxan wird mit 1 ml 5%iger Schwefelsäure (in Dioxan) versetzt und 1 Stunde bei 20°C gehalten. Man gießt das Gemisch auf Eiswasser, nimmt die Gesamtmischung in Petroläther auf und wäscht die Petrolätherlösung mit Natriumbicarbonat und anschließend mit Wasser bis zur Neutralität. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 13,7 g 4-[2,6,6-Trimethylcyclohexen-(2)-yliden-(1)]-2-äthoxybuten-(2) ( $\beta$ -Jononenoläthyläther; Siedepunkt 87°C/0,04 mm Hg;  $n_D^{25} = 1,5288$ ; UV-Maximum in Äthanol bei 288 m $\mu$ ;  $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 1075$ ).

Eine Mischung von 10 g  $\beta$ -Jononenoläthyläther, 100 ml Aceton und 0,05 g p-Toluolsulfonsäure läßt man 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Das Reaktionsgemisch wird in das doppelte Volumen Wasser gegossen und mit Petroläther extrahiert. Die Petrolätherlösung wird mit Natriumbicarbonatlösung und anschließend mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und schließlich unter vermindertem Druck eingeeengt. Man erhält auf diese Weise 8 g eines Jonongemisches, das neben wenig  $\alpha$ - und  $\beta$ -Jonon zur Hauptsache aus Retrojonon besteht. (Schmelzpunkt des Semicarbazons 167 bis 170°C.)

#### PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Herstellung von ungesättigten Ketonen mit wertvollen Riechstoffeigenschaften,

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin die mit R bezeichneten Substituenten Wasserstoff oder niedere Alkylgruppen darstellen, in bekannter Weise durch Behandlung mit einem niederen aliphatischen Carbonsäureanhydrid, einem Alkali- oder Erdalkalisalz einer niederen aliphatischen Carbonsäure, einem Enolester eines tiefer siedenden Ketons bzw. einem Orthoester in Gegenwart saurer Kondensationsmittel in einen Enolester bzw. Enoläther überführt und diese in üblicher Weise unter milden Bedingungen alkalisch bzw. schwach sauer hydrolysiert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das Ausgangsketon mit Isopropenylacetat in Gegenwart einer geringen Menge p-Toluolsulfonsäure unter Abdestillieren von Aceton erwärmt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man den gebildeten Enolester zwecks Hydrolyse in 90%igem wäßrigem Methanol in Gegenwart von Natriumbicarbonat erwärmt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man den gebildeten Enoläther in Acetonlösung mit p-Toluolsulfonsäure behandelt.